

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 692 579

②1 N° d'enregistrement national :

92 07461

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : C 07 H 17/08, A 61 K 31/70

⑫

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 19.06.92.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 24.12.93 Bulletin 93/51.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : ROUSSEL-UCLAF Société Anonyme  
à Directoire et Conseil de Surveillance — FR.

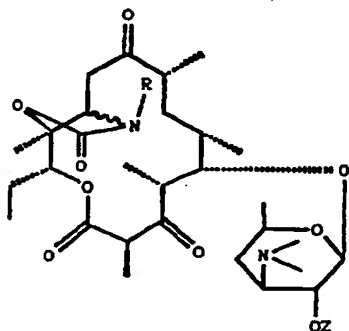
⑦2 Inventeur(s) : Agourias Constantin, Chantot Jean-  
François, Denis Alexis et Le Martret Odile.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Tonnellier Marie-José Roussel-Uclaf.

⑤4 Nouveaux dérivés de la picromycine, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

⑤7 L'invention a pour objet les composés de formule (I) :



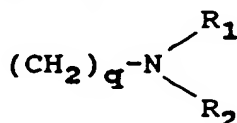
(I)

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ou différents représentent un atome  
d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant  
jusqu'à 18 atomes de carbone, ou forment avec l'atome  
d'azote un radical hétérocyclique

q représente un nombre entier compris entre 0 et 6,  
Z représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un  
acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de car-  
bone, ainsi que les sels d'addition avec les acides des  
composés de formule (I).

Les produits de formule (I) présentent d'intéressantes  
propriétés antibiotiques.

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un  
radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes  
de carbone ou un groupement



FR 2 692 579 - A1



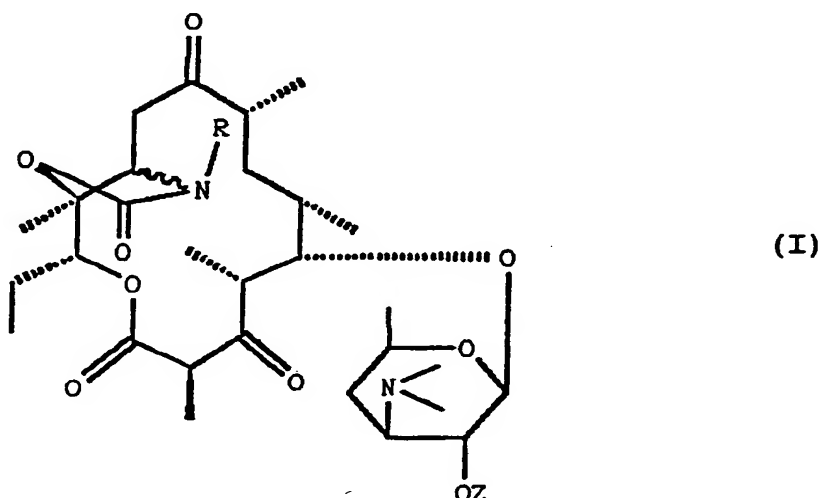
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la picromycine, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :

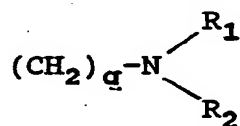
5

10

15



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement



$\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un radical hétérocyclique

$q$  représente un nombre entier compris entre 0 et 6,

$Z$  représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ainsi que les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I).

Comme exemple de sels d'addition des présents dérivés avec les acides minéraux ou organiques, on peut citer les sels formés avec les acides acétique, propionique, trifluoroacétique, maléique, tartrique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, p-toluènesulfonique, chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, sulfurique, phosphorique et spécialement les

acides stéarique, éthylsuccinique ou laurylsulfurique.

Dans la définition des produits de l'invention :

- le radical alkyle, alkényle ou alkynyle est de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle, décyle ou dodécyle, vinyle, allyle, éthynyle, propynyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle,
- le radical aralkyle est de préférence un radical  $(C_6H_5)-(CH_2)_a$ , a étant un nombre entier compris entre 1 et 6, par exemple le nombre 1, 2, 3 ou 4 ou un radical naphtyle,
- 10 - le radical alkyloxy est de préférence un radical méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy, n-butyloxy, isobutyloxy, tert-butyloxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, sec-pentyloxy, tert-pentyloxy, néopentyloxy, n-hexyloxy, sec-hexyloxy, tert-hexyloxy,
- 15 - le radical hétérocyclique est de préférence le radical pyrrolyle, pyrrolidinyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, pipéridinyle, pipérazinyle, quinuclidinyle, oxazolyle, isoxazolyle, morpholinyle, indolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, triazolyle, thiazolyle, azétidinyle, aziridinyle.
- 20 Parmi les composés de l'invention, on peut citer de préférence les composés de formule (I) dans lesquels R représente un radical aralkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, par exemple ceux dans lesquels R représente un radical phénylbutyle, ainsi que ceux dans lesquels Z représente un
- 25 atome d'hydrogène.

Comme composé préféré de l'invention, on peut citer le composé dont la préparation est donnée ci-après à l'exemple 1.

Les produits de formule générale (I) possèdent une bonne activité antibiotique sur les bactéries gram  $\oplus$  telles que les

30 staphylocoques, les streptocoques et les pneumocoques.

Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés comme médicaments dans le traitement des infections à germes sensibles et, notamment, dans celui des staphylococcies, telles que les septicémies à staphylocoques, staphylococcies

35 malignes de la face ou cutanées, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, furoncles, anthrax, phlegmons, érysipèles et acné, staphylococcies telles que les angines aiguës primitives ou post-grippales, bronchopneumonies, suppuration pulmonaires,

les streptococcies telles que les angines aiguës, les otites, les sinusites, la scarlatine, les pneumococcies telles que les pneumonies, les bronchites ; la brucellose, la diphtérie, la gonococcie. Les produits de la présente invention sont également actifs contre les infections dues à des germes comme Haemophilus influenzae, Rickettsies, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Legionella, Ureaplasma, Toxoplasma.

La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits préférés de formule (I) définis précédemment à savoir le produit de l'exemple 1 ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des médicaments définis ci-dessus.

Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses, mais la voie d'administration préférée est la voie buccale.

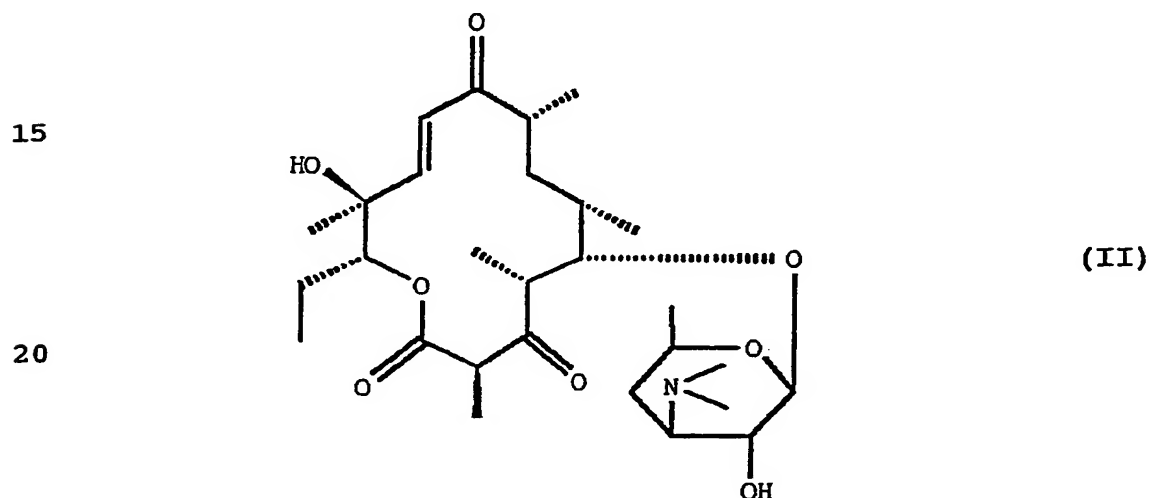
Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Ces compositions peuvent également se présenter sous

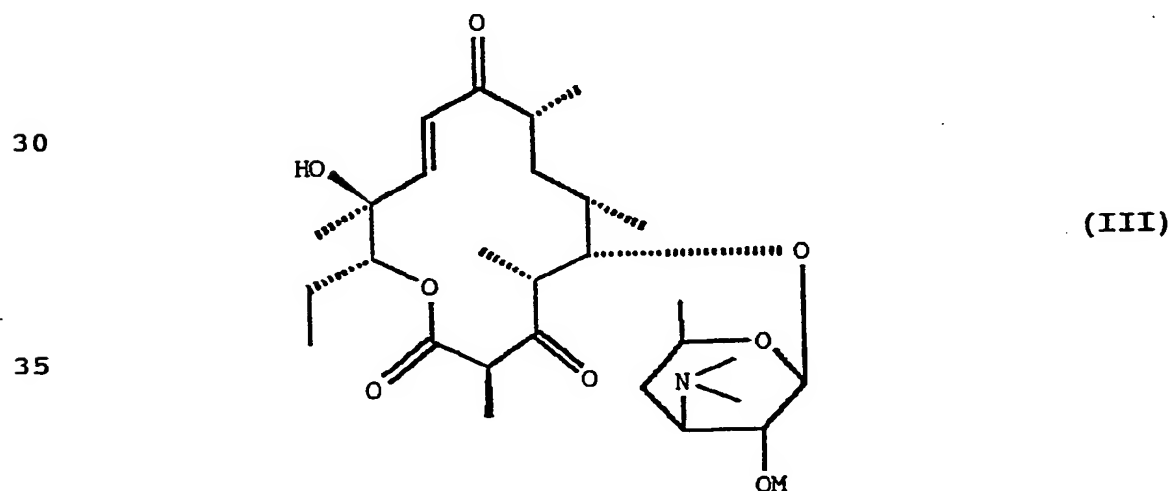
forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 100 mg et 500 mg par jour par voie orale, chez l'homme, avec le produit décrit à l'exemple 1.

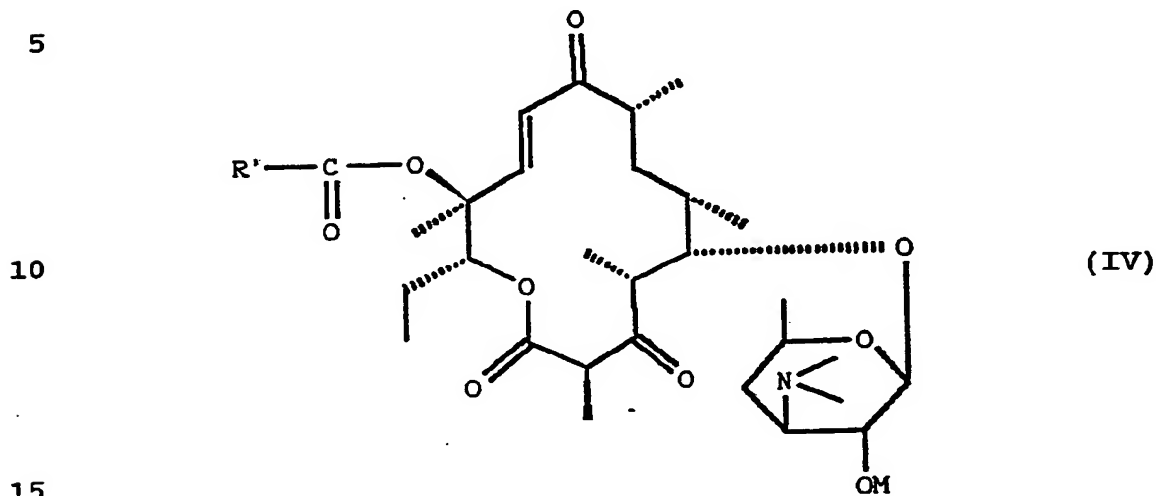
L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet la picromycine de formule (II) :



25 à l'action d'un agent de blocage de l'hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (III) :



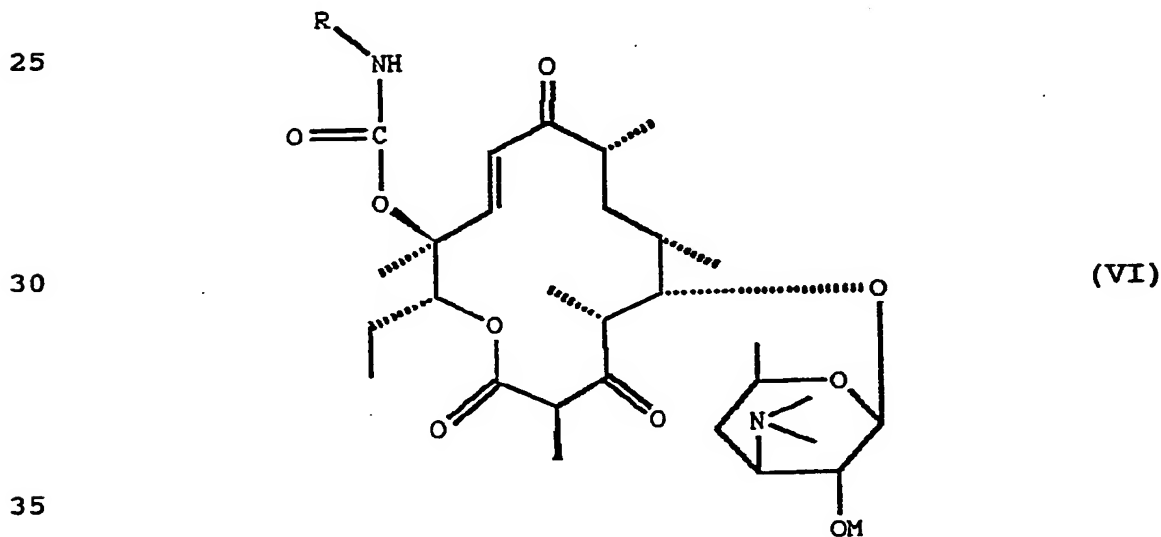
dans laquelle OM représente un groupement hydrolyse bloqué que l'on soumet à l'action d'un agent susceptible d'activer l'hydroxyle en 12 pour obtenir le composé de formule (IV) :



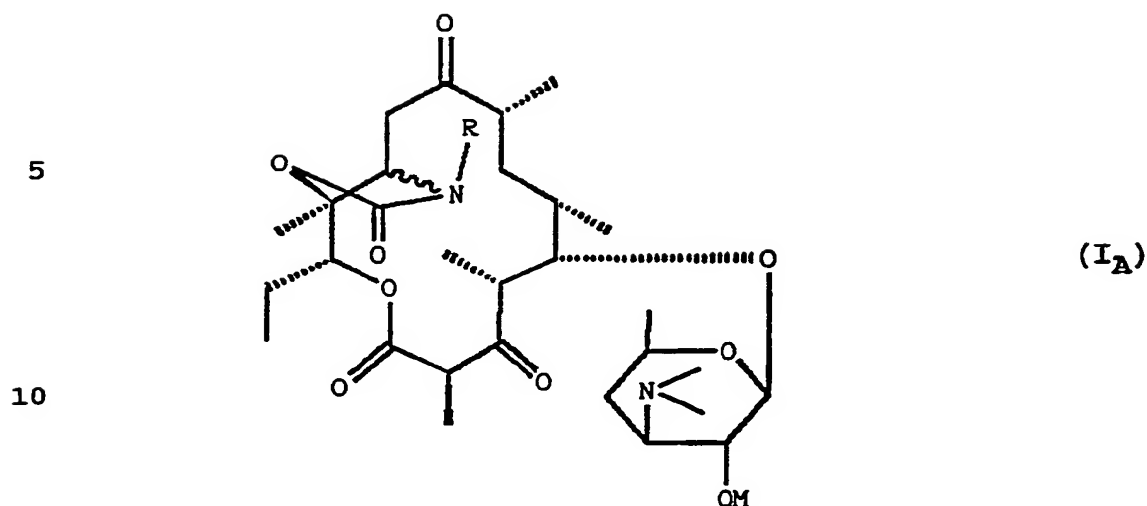
dans laquelle R' représente un groupe partant que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (V) :



dans laquelle R conserve la même signification que ci-dessus, pour obtenir le composé de formule (VI) :



que l'on soumet à une cyclisation du type Michaël pour obtenir le composé de formule (I<sub>A</sub>) :



que l'on soumet si désiré à l'action d'un agent de clivage de  
 15 l'hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I) dans  
 laquelle Z est un atome d'hydrogène, que l'on soumet si désiré  
 à l'action d'un agent d'estérification et à l'action d'un  
 acide pour en former le sel.

Le produit de départ, la picromycine est un produit bien  
 20 connu (cf Merck, Index 10ème édition, rubrique 7292).

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de  
 l'invention :

- le blocage de l'hydroxyle en 2' est réalisé en utilisant un  
 acide ou un dérivé fonctionnel d'acide, par exemple un anhy-  
 25 dride d'acide, un halogénure d'acide ou des dérivés du  
 silicium,
- l'agent susceptible d'activer l'hydroxyle en 12 est le  
 carbonyldiimidazole,
- la cyclisation du carbamate est effectuée par chauffage,
- 30 - la libération de l'hydroxyle en 2' est réalisée par  
 méthanolyse.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé  
 caractérisé en ce que, pour obtenir le produit de formule  
 (IV), dans laquelle R' représente un radical imidazolyle, on  
 35 fait réagir le carbonyl diimidazole.

Les produits intermédiaires obtenus lors de la mise en  
 oeuvre du procédé sont nouveaux, l'invention a donc pour objet  
 à titre de produits chimiques nouveaux, les composés de for-

mules (III), (IV) et (VI).

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (III), (IV) et (VI) dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale.

5 Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

**EXEMPLE 1 :** 3-dé((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 10-déméthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-phénylbutyl) imino)) 6,11,12-tridéoxy-érythromycine.

10 **STADE A :** 2'-acétate de 3-dé((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 10-déméthyl 10,11-didéhydro 6,11-didéoxy 3-oxo-érythromycine

On ajoute 829 mg de carbonate de potassium et 0,7 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique dans une suspension renfermant 2,63 mg de  
15 picromycine et 50 cm<sup>3</sup> d'acétone. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 40 heures à la température ambiante. On filtre, concentre, reprend à l'acétate d'éthyle, lave, sèche, filtre et concentre. On obtient 3,46 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange  
20 éther isopropylique-triéthylamine (8-2). On obtient 2,61 g de produit recherché.

ccm Rf = 0,6 (éluant chlorure de méthylène-méthanol-ammoniaque (9-1-0,06)).

RMN CDCl<sub>3</sub>

25	0,88 (t)	<u>CH<sub>3</sub></u> -CH <sub>2</sub>
	0,98 (d) 1,11 (d) 1,22 (d) }	les <u>CH<sub>3</sub></u> -CH
	1,24 (d) 1,48 (d)	
	1,34 (s)	12 Me
	2,04 (s)	O-Ac
30	2,26 (s)	N-Me <sub>2</sub>
	- 3,75	H <sub>3</sub> ' et H <sub>8</sub>
	3,00 (m)	H <sub>4</sub>
	3,58 (m)	H' <sub>5</sub>
	3,74 (q)	H <sub>2</sub>
35	4,50 (d)	H' <sub>1</sub>
	4,82 (dd)	H' <sub>2</sub>
	5,01 (dd)	H <sub>13</sub>
	6,22 (d)	H <sub>10</sub>



6,75 (d)

 $H_{11}$ 

STADE B : 2'-acétate et 12-(1H-imidazole 1-carboxylate) de 3-dé((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 10-déméthyl 10,11-didéhydro 6,11-didéoxy 3-oxo-  
5 érythromycine

A une suspension de 0,288 g d'hydrure de sodium en dispersion à 50 % dans l'huile et 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, on ajoute à 0°C, 1,7 g du produit obtenu au stade A en solution dans 17 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Puis, en 20 minutes on  
10 ajoute 1,95 g de carbonyldiimidazole (CDI) en suspension dans 75 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On maintient le mélange réactionnel sous agitation à 0°C pendant 3/4 d'heure. On filtre l'insoluble. On concentre le filtrat, le reprend dans une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium. On extrait  
15 à l'acétate d'éthyle et lave à l'eau, sèche, filtre et concentre. On obtient 1,8 g de produit recherché.

ccm Rf = 0,12 (éluant acétate d'éthyle-triéthylamine (98-2)).

RMN CDCl<sub>3</sub> 300 MHz ppm

0,93 (t)	15 Me
20 1,14 (d) 1,21 (d) } 1,27 (d) 1,38 (d) }	les $\underline{CH}_3$ -CH
1,78 (s)	12 Me
1,92 (s)	CH <sub>3</sub> CO
2,25 (s)	N-Me <sub>2</sub>
25 2,75 (td)	H <sub>3</sub> '
3,11 (m)	H <sub>8</sub>
3,56 (m)	H' <sub>5</sub>
3,83 (q)	H <sub>2</sub>
4,41 (d)	H' <sub>1</sub> + H <sub>5</sub>
30 4,81 (dd)	H' <sub>2</sub>
5,44 (dd)	H <sub>13</sub>
6,02 (d) et 6,49 (d)	$\Delta_{10-11}$
7,7 (m) } 7,46 (m) }	H de l'imidazole
35 8,20 (m) . }	

STADE C : 2'-acétate de 3-dé((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 10-déméthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-phénylbutyl) imino)) 6,11,12-tridéoxy-

## érythromycine.

A une solution de 1,32 g du produit obtenu au stade précédent dans 5 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile à 10 % d'eau, on ajoute 1,58 cm<sup>3</sup> de 4-phénylbutylamine. On porte la solution obtenue à 44°C pendant 2 heures. On verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium, extrait au chlorure de méthylène et lave à l'eau, sèche, filtre et concentre à sec. On obtient 1,79 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-triéthylamine (97-3). On obtient 670 mg du produit recherché.

RMN CDCl<sub>3</sub> 400 MHz ppm

0,92 (t)	<u>CH<sub>3</sub></u> -CH <sub>2</sub>
1,00 (d) 1,10 (dd)	les CH <sub>3</sub> -C
15 1,49 (d) 1,20 à 1,26 }	
2,06 (s)	O-Ac
2,25 (s)	N(Me) <sub>2</sub>
2,90 (m)	1H } H <sub>4</sub> et H <sub>8</sub>
3,04 (m)	1H }
20 3,52 (m)	H <sub>5'</sub> et C-NCH <sub>2</sub> (déficiente)    O
3,73 (dl)	H <sub>11</sub>
3,80 (ql)	H <sub>2</sub>
4,18 (dd)	H <sub>5</sub>
25 4,39 (d)	H' <sub>1</sub>
4,80 (dd)	H' <sub>2</sub>
4,92 (dd)	H <sub>13</sub>
4,12 à 7,30	phényle.

STADE D : 3-dé((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 10-déméthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-phénylbutyl) imino)) 6,11,12-tridéoxy-érythromycine

On maintient sous agitation pendant 20 heures à la température ambiante, une solution renfermant 0,247 g de produit préparé au stade précédent dans 6 cm<sup>3</sup> de méthanol. On concentre le produit obtenu. On chromatographie sur silice en éluant avec le mélange éther isopropylique-triéthylamine (8-2). On obtient 220 mg du produit recherché.

Rf = 0,12 (éluant éther isopropylique-triéthylamine (8-2)).

Spectre de RMN CDCl<sub>3</sub> 400 MHz

0,93 (t)	$\text{CH}_3\text{-CH}_2$
1,04 (d) - 1,24 (d) }	$\text{CH}_3\text{-CH}$
1,34 (d) - 1,49 (d) }	
5 1,26 (s)	12-Me
2,31 (s)	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$
-2,90	$\text{H}_4$ et $\text{H}_8$
-3,17 (m) }	
3,27 (dd)	$\text{H}_2'$
10 3,75 (dl J=9,5)	$\text{H}_{11}$
3,85	$\text{H}_2$
-3,53 (m)	$\text{H}_5'$ et $\text{C-N-CH}_2$    O
4,25 (dd, J=4,5 et 8,5)	$\text{H}_5$
15 4,31 (d)	$\text{H}'_1$
4,93 (dd)	$\text{H}_{13}$
7,10 à 7,30	le phényle.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION.**A) Activité in vitro.****20 Méthode des dilutions en milieu liquide.**

On prépare une série de tubes dans lesquels on répartit une même quantité de milieu nutritif stérile. On distribue dans chaque tube des quantités croissantes du produit à étudier, puis chaque tube estensemencé avec une souche

**25 bactérienne.**

Après incubation de vingt-quatre heures à l'étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est appréciée par transillumination ce qui permet de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en microgrammes/cm<sup>3</sup>.

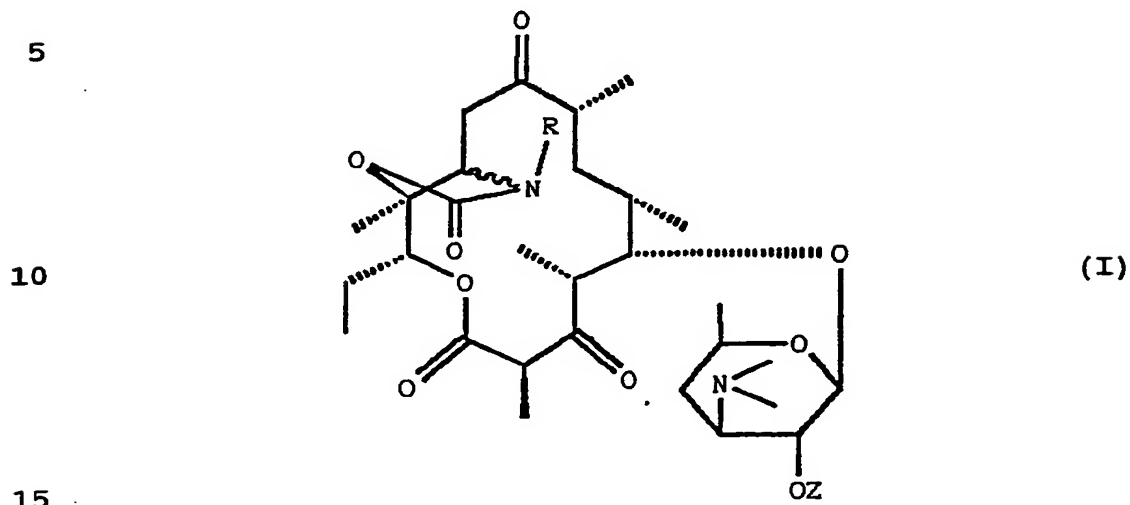
**30 Les résultats suivants ont été obtenus :****1) Produit de l'exemple 1 - Lecture après : 24 h.**

Staphylococcus aureus 011UC4	5
Staphylococcus aureus 011HT17	5
Staphylococcus aureus 011G025I	10
35 Streptococcus pyogenes	0,15
groupe A 02A1UC1	
Streptococcus agalactiae	0,08
groupe B 02B1HT1	

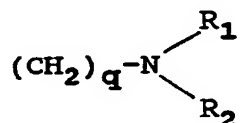
	Streptococcus sp	0,15
	groupe C 02C0CB3	
	Streptococcus faecalis	0,6
	groupe D 02D2UC1	
5	Streptococcus faecium	0,3
	groupe D 02D3HT1	
	Streptococcus mitis	0,15
	02mitCB1	
	Streptococcus pneumoniae	5
10	032UC1	

REVENDICATIONS

1) Les composés de formule (I) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical  
20 alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement



25  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un radical hétérocyclique

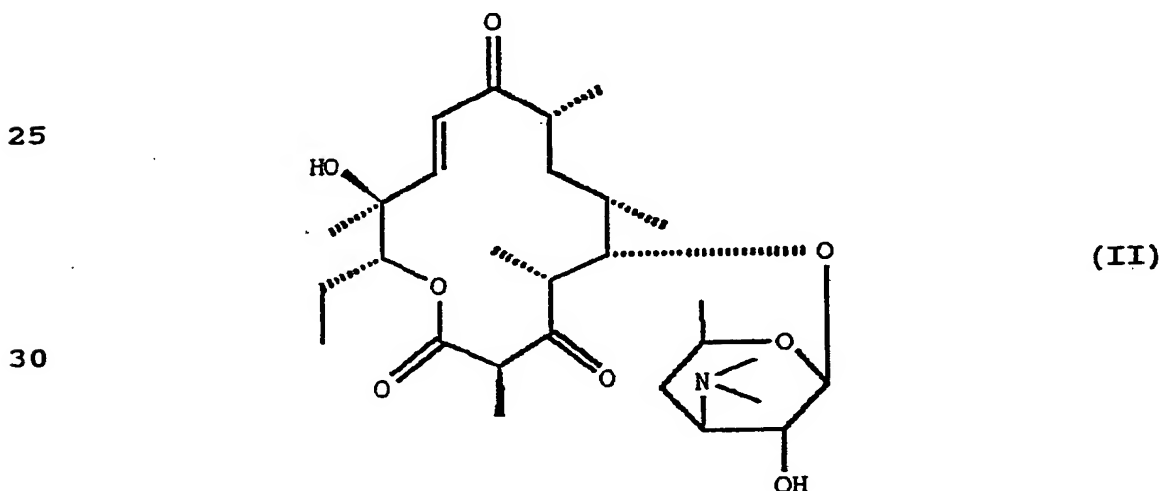
$q$  représente un nombre entier compris entre 0 et 6,

30 Z représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ainsi que les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I).

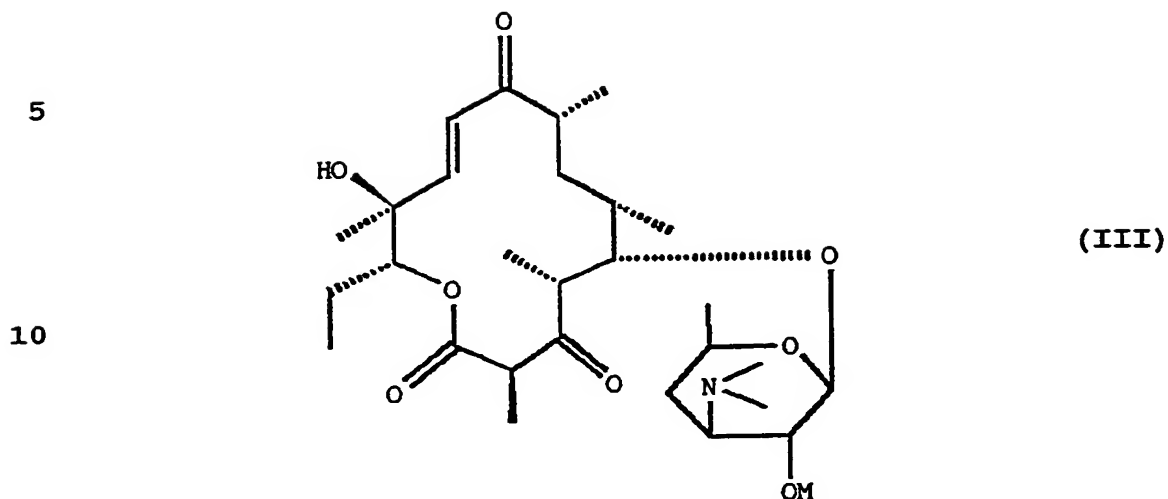
2) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1, dans lesquels R représente un radical aralkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone.

3) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 2, dans lesquels R représente un radical phénylbutyle.

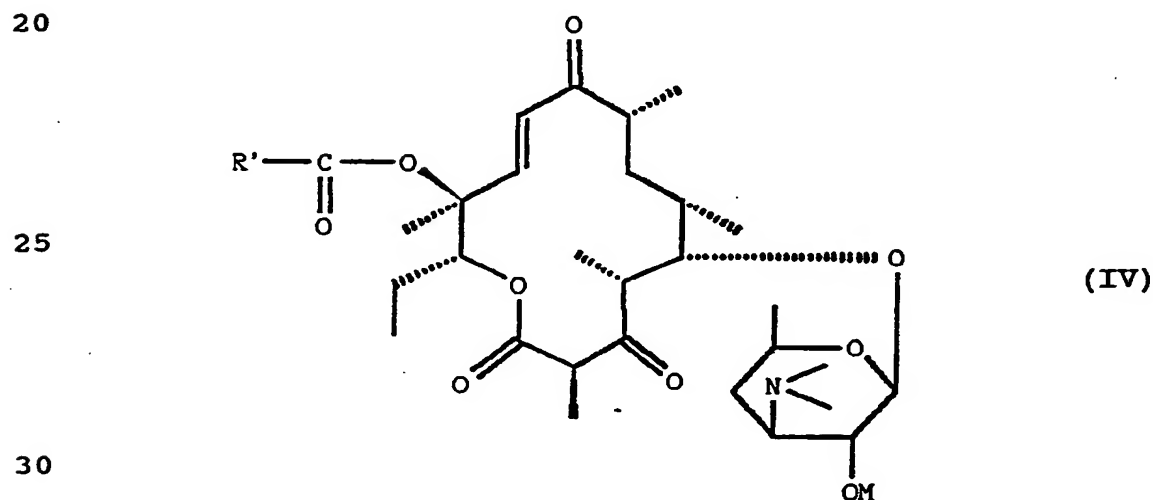
- 4) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène.
- 5) Le composé de formule (I) tel que défini à la revendication 1, dont le nom suit :
- 3-dé((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 10-déméthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-phénylbutyl) imino)) 6,11,12-tridéoxy-érythromycine.
- 6) A titre de médicaments, les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.
- 7) A titre de médicament, le composé défini à la revendication 5 ainsi que ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.
- 8) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament défini à la revendication 6 ou 7.
- 9) Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'on soumet la picromycine de formule (II) :



à l'action d'un agent de blocage de l'hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (III) :



15 dans laquelle OM représente un groupement hydroxyle bloqué que l'on soumet à l'action d'un agent susceptible d'activer l'hydroxyle en 12 pour obtenir le composé de formule (IV) :

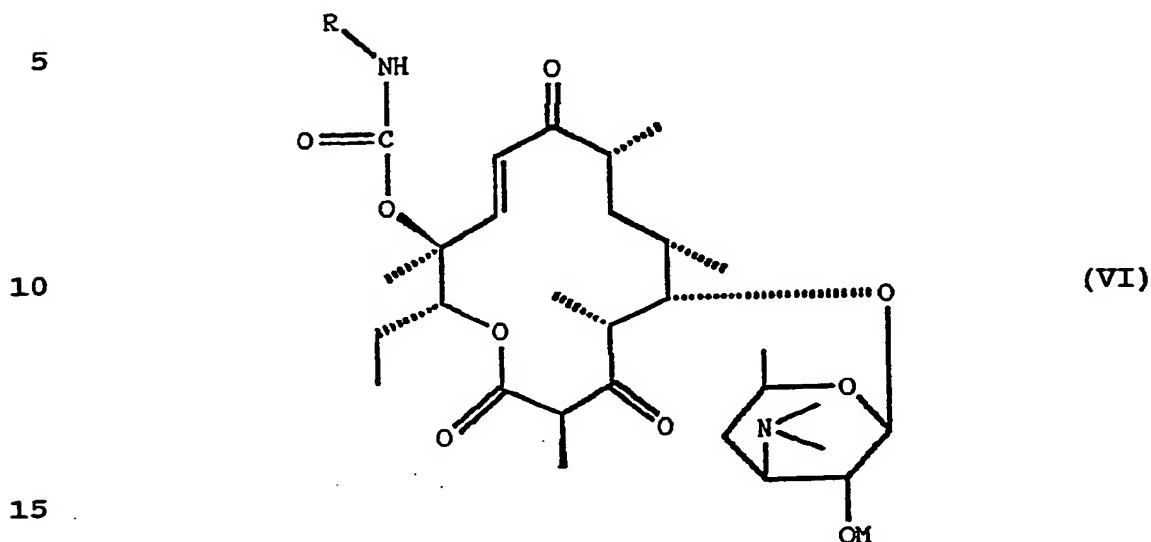


35 dans laquelle R' représente un groupe partant que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (V) :

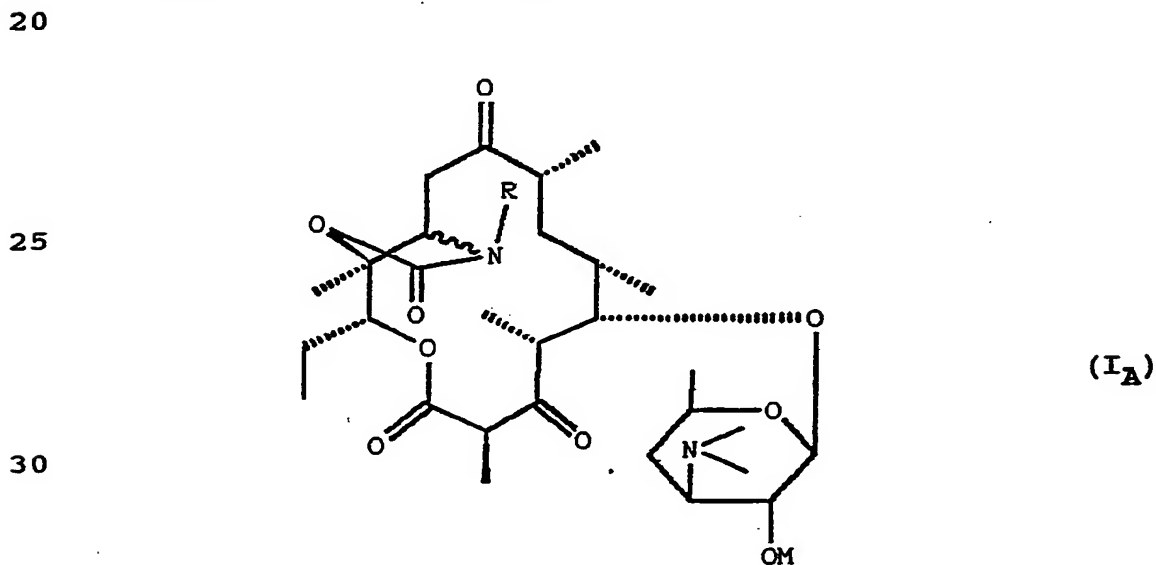


(V)

dans laquelle R conserve la même signification que dans la revendication 1 pour obtenir le composé de formule (VI) :



que l'on soumet à une cyclisation du type Michaël pour obtenir le composé de formule (I<sub>A</sub>) :



35

que l'on soumet si désiré à l'action d'un agent de clivage de l'hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I) dans laquelle Z est un atome d'hydrogène, que l'on soumet si désiré



à l'action d'un agent d'estérification et à l'action d'un acide pour en former le sel.

10) Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que pour obtenir le produit de formule (IV), dans laquelle R' 5 représente un radical imidazole, on fait réagir le carbonyle diimidazole.

11) A titre de produits chimiques nouveaux, les composés de formules (III), (IV) et (VI).

12) A titre de produits chimiques tels que définis à la revendication 11 :

- le 2'-acétate de 3-dé((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 10-déméthyl 10,11-didéhydro 6,11-didéoxy 3-oxo-érythromycine,
- le 2'-acétate et 12-(1H-imidazole 1-carboxylate) de 15 3-dé((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 10-déméthyl 10,11-didéhydro 6,11-didéoxy 3-oxo-érythromycine,
- le 2'-acétate de 3-dé((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 10-déméthyl 3-oxo 12,11-(oxy- 20 carbonyl ((4-phénylbutyl) imino)) 6,11,12-tridéoxy-érythromycine.

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FR 9207461  
FA 472415

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	WO-A-9 209 614 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) * abrégé *	1-12
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 152654m, RENGARAJU ET AL. 'A New Macrolide Antibiotic Kayamycin 10,11-dihydro-5-O-mycaminosyl Narbonolide Produced by Nocardiosis.' page 363 ;colonne 1 ; * abrégé * & MEIJI SEIKA KENKYU NENPO no. 24, 1985, pages 52 - 54	1-12
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 176805n, T.FUJIWARA ET AL. '4'-O-(4-O-Acylmycarosyl mycaminosyl)narbonolides.' page 772 ;colonne 2 ; * abrégé * & JP-A-62 029 595 (TOYO JOZO CO., LTD....)	1-12
X	TETRAHEDRON SUPPLEMENT NO.1 vol. 37, 1981, pages 165 - 173 H. OGURA ET AL. 'Stereochemistry of Macrolides. IV. Conformational Studies on 14-Membered Macrolide "Diamond Lattice" Conformation Models.' *page 167, compounds 3 and 5*	11
Date d'achèvement de la recherche 24 FEVRIER 1993		Examinateur SCOTT J.R.
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

2

EPO FORM 150 (0.12 (04/12)